

# **FEDERAL REPUBLIC OF GERMANY**

[emblem]

## **Certification**

Mr. Eulalia Planas and  
Pedro Gonzalez, both in Barcelona (Spain),  
Günther Maierhofer in 8000 Munich and  
Gregor Cevc in 8011 Heimstetten have submitted a patent application under the title

“Means for local anesthesia”

to the German Patent Office on August 24, 1990.

The attached exemplar is a true and exact reproduction of the original document of this patent application.

The attached abstract, which is to be enclosed with the application, but is not a component of the application, is a true copy of the original submitted on August 24, 1990.

At the German Patent Office, the application received the provisional designations A 61 K 9/127 and A 61 K 31/685 of the international patent classification

[seal]

Munich, November 27, 1991  
on behalf of the  
President of the German Patent Office

File no.: P 40 26 834.9

[signature]  
R. Konvalin

Dr. V. SCHMIED-KOWARZIK 1956 – 1985	PATENT ATTORNEYS Dr. P. WEINHOLD	Dr. P. BARZ	Munich
Dipl.-Ing. G. DANNENBERG	Dr. D. GUDEL	Dipl.-Ing. S. SCHUBERT	Frankfurt
	EUROPEAN PATENT ATTORNEYS		

Siegfriedstrasse 8  
8000 Munich 40  
Tel: (0 89) 33 50 24  
Telegrams: Wirpatente  
Telex: 5 215 679 PAT D  
Fax: (0 89) 39 23 33

Wd/Ri/Sz

Eulalia Planas,  
Infanta Carlota 114, 08029 Barcelona

Pedro Gonzalez,  
Str. Calvet 47 08021 Barcelona

Günther Maierhofer,  
Stöcklstr. 51, 8000 Munich 60

Gregor Cevc,  
Gruberstr. 62, 8011 Heimstetten

MEANS FOR LOCAL ANESTHESIA

## Means for local anesthesia

This invention concerns a means suitable for topical use for local anesthesia, as well as a process for its production.

Local anesthetics are widely used in medicine, for example in the administration of injections, for treatment in the ear, nose and throat area, or in procedures in the urogenital tract. The main problem that appears in the administration of local anesthetics lies in the inadequate absorption by skin and mucous membranes. While no absorption and consequently also no anesthetic effect can be determined in the skin, in mucous membranes, a weak absorption and activity can be detected, which, however, due to the constant wetness of the mucous membranes, is of only short duration. Particularly when the local anesthetic is water-soluble, penetration is impeded. In order to counter the difficulties associated with the secretions of the mucous membranes, it is often necessary to administer the local anesthetic together with a parasympatholytic agent such as atropine or one of its derivatives. This, however, increases the risk of undesirable side effects, e.g. tachycardia and retention of urine. A typical example of this problem occurs with the anesthetizing of the pharyngeal mucous membranes that is required for intubation, since the patient in most cases is already receiving a number of medications and the supplementary administration of atropine significantly increases the possibility of a drug interaction. As a result of these difficulties, the use of local anesthetics via topical administration has up to now been of little use.

In administration as an injectible solution, local anesthetics are often used in conjunction with a vasoconstricting agent, such as adrenaline and similar substances, in order to extend the duration of the anesthetic effect. However, the use of these vasoconstricting means gives rise to certain problems, for example ischemia of the tissue affected, delay in the healing process, systemic effects such as tachycardia and overstimulation of the central nervous system and the risk of allergic reactions.

Gesztes and Mezei (*Anesth. Analg.* 1988, 67: 1079-81) describe the use of analgesics encapsulated in liposomes for topical application. The effect of these liposomes is, however, not satisfactory.

In view of these disadvantages and the multiplicity of possible fields of application, it was the task of this invention to provide local anesthetics in a form that allows for both their topical use, which

takes place by means of application on skin or mucous membrane, as well as their subcutaneous use, whereby under controlled release of the active ingredient, adequate penetration as well as duration of the anesthetic effect is achieved.

The problem was solved pursuant to the invention by means of a means suitable for topical application of local anesthesia pursuant to Claim 1. A further subject of the invention is a process for the production of this means.

Local anesthetics are all based on the same mechanism of action, in that by means of anesthesia of the nerve endings, they induce a reversible, localized analgesia. Example of such local anesthetics [inserted:] usable pursuant to the invention are idocaine, procaine, chlorprocaine, prilocaine, mepivacaine, etidocaine, bupivacaine, articaine, tetracaine, cocaine, dibucaine, butalinicaine and benoxinate. Preferred local anesthetics are lidocaine, bupivacaine and articaine.

Pursuant to the invention, it was determined that local anesthetics can be absorbed by the skin if they are packaged in liposomes, which in addition to the lipids that form the liposome double layer, also contain tensides, particularly physiologically-compatible ones. The length of the anesthetic effect is then of sufficient duration to be able to perform minor medical procedures.

Advantageously, physiologically-compatible natural lipids such as steroids, phospholipids, sphingolipids and glycolipids are used as bilayer-forming membrane components. Preferred compounds include cerebroside and ceramide, natural phosphocholine, phosphatidic acids or phosphatidic diglycerol, as well as if applicable lysophospholipids and fatty acids and their derivatives.

The type of tensides to be added is dependent only on their physiological compatibility. Preferably, substances from biological sources are used, e.g. bile acids and their derivatives, glucosides, maltosides and thioglucosides, lysophospholipids, if applicable antibiotics. Particularly preferred compounds are sodium cholate, sodium deoxycholate, sodium taurocholate, polyoxyethylene, Brij 56 and Brij 76, as well as Tween 80. Lipid (L) and tenside (D) are advantageously used in a mol ratio L/D of from 0.5 to 40, preferably 2 - 20, most preferably 3.1 to 5.5. The quantity of local anesthetic to be encapsulated is advantageously 1 to 10 percent by weight.

Pursuant to the invention, the liposomes are produced in that the lipid membrane components are combined, either as such, or dissolved in a small quantity of a physiologically-compatible solvent that can be mixed with water, e.g. alcohol, with an aqueous solution of the tensides. The aqueous solution may also, for example, contain salts or buffer substances, and, may, for example, be a physiological salt solution. If applicable, additional supplementary- and auxiliary materials that are customary for the production of lipids, such as gelling agents, membrane stabilizers and preservatives, e.g. antioxidants or antibiotics, as well as oligopeptides and proteins, may be added to the system at any time desired, either together with lipids and tensides or separately from them.

The vesicle formation occurs through disturbance of the system, in that mechanical energy is added to the heterogeneous mixture that has been obtained out of lipids and tensides. This can take place, for example, by means of shaking, stirring or by means of other effects of shear forces, such as by filtration. The preferred method is a disturbance of the system with the aid of filtration. Here it is preferable to work with a slight excess pressure of 1 to 6 bars. The pore diameter of the filter should advantageously be between 0.1 and 0.8  $\mu\text{m}$ , preferably between 0.15 and 0.3  $\mu\text{m}$ . If the liposome preparation is to be kept sterile, the upper limit of the pore diameter is 0.22  $\mu\text{m}$ .

Any desired filter materials, such as membranes made of cellulose acetate or cellulose nitrate, of pure cellulose, nylon, polycarbonate, or of membranes with an anorganic basis, may be used. Even constrictions [constructions?] with other shapes, such as porous bodies, can be used.

The production temperature is to be adapted to the choice of usable- and carrier material and lies [inserted:] advantageously between 0 and 95° C. Preferably, one would work within a temperature range of 18 to 70° C; most preferably for the lipids with fluid chains, the temperature range is between 18 and 38° C, for the lipids with sequenced chains, between 45 and 60° C.

The pH value is advantageously in the range of 1 to 10. Preferably, the work is done in the pH range between 5.5 and 8, most frequently between 6.5 and 7.5.

The polar local anesthetics to be encapsulated are advantageously dissolved in the aqueous phase, so that their inclusion takes place spontaneously in the formation of the liposomes. Should amphiphilic or lipophilic anesthetics be used, these can be mixed with the lipid solution already during the production.

The encapsulation of the local anesthetics can, however, also take place after the production of the liposomes, in that the finished liposome preparation is added under mechanical agitation to the solvent containing the active ingredient.

Pursuant to the invention it was now found, surprisingly, that the duration of effectiveness of the local anesthetic liposomally encapsulated using the process pursuant the invention was not only longer in comparison to the free local anesthetic, but that also in comparison to the liposome preparation created under known processes, such as by means of ultrasound treatment. The liposomes created pursuant to the invention thus allow not only a higher penetration of the local anesthetic through the skin and mucous membranes, but at the same time represent an improved system for controlled active-ingredient release. It is clear that both the tenside introduced in the formation of the liposomes, as well as the type, form or composition of the liposomes play an important role in the effectiveness of the means.

The use of the means pursuant to the invention for local anesthesia can, in principle, take place in all of the application areas that are relevant. Examples are the administration of injections, in injuries to the ear, nose and throat area, the gastrointestinal tract, the genital area, the urogenital area and the treatment of abscesses. All dermatological applications are also to be considered, particularly the treatment of chronic tonic, but also phasic, pain.

The means pursuant to the invention may be used directly as a liposomal [inserted:] aqueous suspension, but is most often made available in a stable formulation suitable for medicinal application. Such formulations are, for example hydrogels, ointments or lotions. Administration may also take place by means of transdermal thermoplastic systems, e.g. patches. In these, the liposomes may be located in so-called penetration chambers.

The invention is explained in greater detail by means of the following examples.

#### Example 1:

Samples of liposomally-encapsulated lidocaine, produced with varying lipid- and active ingredient concentrations, L-4, L-8, L-17 and L-20, were tested for their anesthetic effect in comparison to a 2% solution of lidocaine

in 0.9% saline solution. 0.9% saline solution served as an additional comparison. Two groups of 8 each Sprague-Dawley rats of both sexes with a weight of between 120 and 150 g each had 0.1 ml of the various samples, as well as the control substance, applied topically to their tails. After the application, at intervals of 5 minutes, the time (in seconds) was measured after which the animal drew back its tail from a heat source, which served as the pain generator. The results are represented in Table 1 and in Illust. 1. The statistical significance  $p$  was calculated according to the student distribution, whereby the following symbols are used:

- \* statistical significance ( $p = 0.01 - 0.05$ )
- \*\* high statistical significance ( $p = 0.001 - 0.01$ ) and
- \*\*\* very high statistical significance ( $p$  smaller than 0.001).

As may be seen from the data, the difference between the 0.9% saline solution and the 2% lidocaine solution is not statistically significant. On the other hand, with all samples that contain liposomally-encapsulated lidocaine, an increase in the strength and duration of the anesthetic effect was observed, which is most manifest between 10 and 20 minutes after the application and greatest for the samples L-17 and L-20.

Illust. 2 shows the net value after deduction of the reaction times determined for the 0.9% saline solution. In all of the following examples, in each case the L-20 sample was used.



Reaction time to pain (s)

Illust. 1

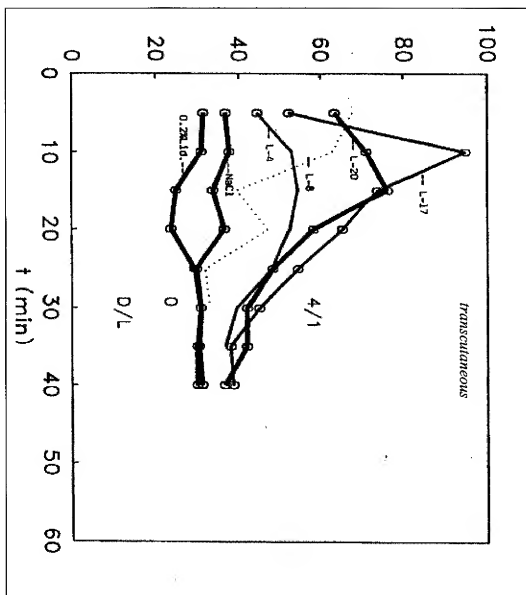
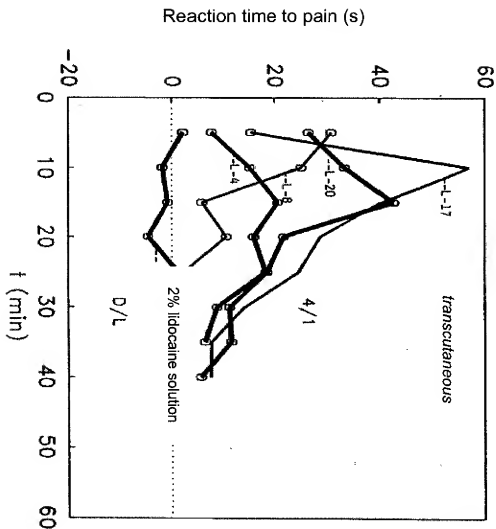


Table 1

Comparison of effectiveness of lidocaine-containing liposomes with (2%) liocain [sic] solution or 0.9% saline solution.

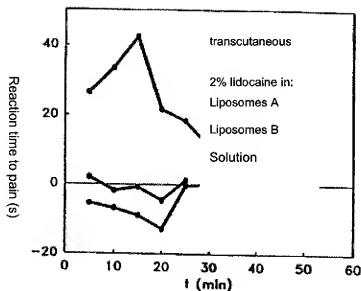
L-4: 6% lipids, 2% lidocaine; L-8: 4% lipids, 2% lidocaine; L-17: 5% lipids, 1.5% lidocaine; L-20: 6% lipids, 2% lidocaine.

Time (minutes)	0.9% saline solution	2% lidocaine solution	L-4	L-8	L-17	L-20
5	36,91 +/- 7,5 n=9	31,51 +/- 6,25 n=8	44,52 +/- 9,02 n=7	67,9 +/- 9,02 n=8 *	52,31 +/- 8,85 n=7	63,51 +/- 5,42 n=8 ***
10	37,82 +/- 2,06 n=8	30,98 +/- 4,68 n=10	52,87 +/- 9,63 n=9 *	63,12 +/- 11,51 n=8 *	94,56 +/- 4,69 n=6 ***	71,27 +/- 2,94 n=8 ***
15	33,82 +/- 1,89 n=5	24,67 +/- 2,75 n=9	54,37 +/- 8,21 n=8 **	39,51 +/- 3,66 n=6 **	74,02 +/- 3,40 n=8 ***	76,32 +/- 6,14 n=8 ***
20	36,55 +/- 1,73 n=7	23,70 +/- 2,30 n=9	52,36 +/- 5,9 n=8 ***	47,04 +/- 6,02 n=7 ***	65,36 +/- 5,05 n=9 ***	58,33 +/- 2,62 n=8 ***
25	29,81 +/- 1,46 n=6	29,42 +/- 2,66 n=8	48,01 +/- 5,10 n=8 **	32,15 +/- 5,81 n=7 **	54,51 +/- 5,45 n=8 **	48,32 +/- 3,38 n=7 **
30	30,90 +/- 1,11 n=5	30,90 +/- 1,12 n=4	39,45 +/- 6,78 n=8 *	33,04 +/- 4,0 n=8	44,98 +/- 4,06 n=8 **	42,0 +/- 2,82 n=7 ***
35	30,4 +/- 1,14 n=8		36,75 +/- 6,54 n=6		38,125 +/- 5,42 n=8 **	41,87 +/- 1,45 n=7 ***
40	31,24 +/- 1,20 n=7				38,58 +/- 3,94 n=8 **	36,72 +/- 1,83 n=8 ***



Illust. 2

Analgesia cannot be determined for all lidocaine-containing liposomes. Curve B in Illust. 3 shows that the ability to carry analgesics deep into the skin and produce analgesia is lacking in some liposomes of comparable size. Therefore particular liposomes with the correct composition must be used.



Illust. 3

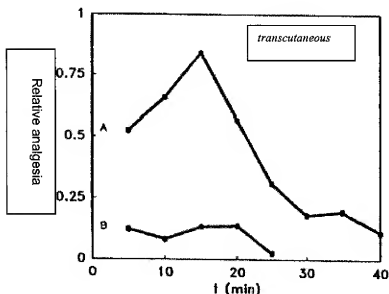
Prolongation of the reaction time to a painful stimulus to the rat's tail as dependent on the effective time of the topically-applied analgesic liposomes (liposomes A = 1.-20). By means of ultrasonically-produced liposomes (type B), no significant improvement in the effect is determined. The effect of the optimized, cholate-containing liposomes produced pursuant to the invention is clear from Table 2.

Table 2

Effect of the cholate concentration on the liposome-delivered analgesia of a (2%) liocain [sic]-containing vesicle suspension after transcutaneous application in the "tail-flick assay"

Mol ratio NaChol/Lipid)	Duration of effectiveness (s)		
	5 min	10 min	15 min
Lidocaine solution	31.5 +/- 7,5	31 +/- 4,5	25 +/- 2,5
Liposomes 1/1	44 +/- 1,5	37 +/- 1	24 +/- 1,5
Liposomes ½	45,5 +/- 5,5	37 +/- 1	37 +/- 1,5
Liposomes 1/4	63,5 +/- 5,5	71 +/- 3	76,5 +/- 6

This conclusion becomes even clearer from the processed data, as shown in Illust. 4.

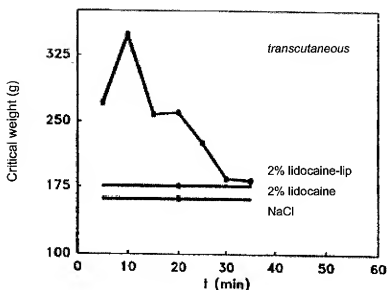


Illust. 4

Time-dependency of the relative duration of the liposome-delivered, lidocaine-induced regional analgesia of the rat's tail (relative net effect). The experimental points were attained from the liposome measured data by deduction of the corresponding lidocaine solution values, shown in Illust. 3, and with reference to a maximum value of 62.2 s. They show that for comparable vesicle size and active ingredient concentration, only the liposomes produced pursuant to the invention provide significant analgesia (A), while the ultrasonically-produced liposomes (B) do not.

#### Example 2

Analgesia attained with the help of liposomes is not limited to special nociceptors; the results of varying analgesia protocols are qualitatively similar. The reaction of the topically-analgized experimental animals is delayed similarly to the response to a heat stimulus, as may be seen from the comparison of Illust. 3 and Illust. 5

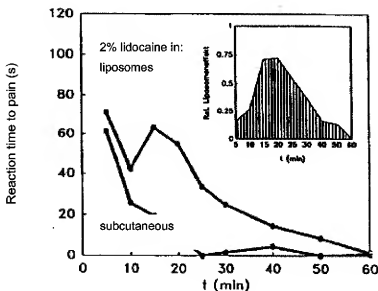


Illust. 5

Weight that is necessary for a reaction of rat tails treated with lidocaine-containing liposomes (L-20), as dependent on the duration of effectiveness (Eagle-Carlson Test). While free lidocaine solution is ineffective, analgesic liposomes produce a high threshold.

### Example 3

If lidocaine-containing liposomes produced pursuant to the invention are injected under the skin, it is shown that the liposomal preparation is quasi bi-modally active in a complex way. Immediately after administration, the pain suppression by the liposomal preparation is barely differentiated from the effect of the corresponding free active ingredient: the strength of the analgesia at first abates monotonically on a time scale of minutes. After the activity of the pure active substance that was applied subcutaneously as a solution has fallen to approx. 50%, the analgesic effect of the liposomal preparation again increases. While the insensitivity to pain later decreases again, it remains measurable for a longer time and far more evident than in the case of a simple active ingredient solution. The liposomal enclosure lengthens the effect of the drug by approx. 300%. One explanation for this is the gradual release of enclosed active ingredient molecules from the liposomes in the skin and to the nociceptors located in the epidermis.



Illust. 6

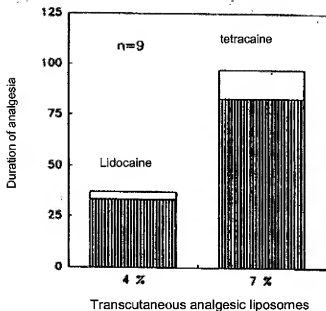
Prolongation of the analgesic effect of subcutaneously-applied lidocaine-containing liposomes (1-20) as a function of the effective duration in the "flicker test" on a rat's tail.

For the customary aqueous effective ingredient solution, the insensitivity to pain that is produced by means of subcutaneous analgesic administration largely subsides already after 10 minutes. If, however, the active ingredient is enclosed in liposomes and injected subcutaneously, the duration of the analgesia is prolonged to over 50 minutes.

#### Example 4

The liposome-delivered analgesia is not confined only to lidocaine as an active ingredient. Using the "pin prick" method, the superficial sensitivity to pain and its chronological course were compared on human arms. As pretreatment, a liposome suspension with 4% lidocaine or 7% tetracaine was applied occlusively for 25 minutes. The corresponding data are shown in Illust. 7.

The anesthetic-containing liposomes produced pursuant to the invention open up the possibility of using them to introduce pain therapy that is of interest in the following examples of clinical treatments.



Ilust. 7

Liposome-delivered, superficial analgesia on a human arm after topical application of varying types of active ingredients and concentrations.

Less dependent on the quantity of active ingredient applied or precise chemical properties of agents, liposomes provide an insensitivity to pain of more than 30 minutes. The white columns show the standard deviation.

#### Example 5

Patient S.C., 65 years old, was treated for 10 years with non-steroidal anti-rheumatics for rheumatic arthritis in the small joints of the wrist. Recently she was getting Voltaren suppositories (active ingredient sodium diclofenac) almost daily. Due to severe pain, at 6:00 pm, she took a suppository of Voltaren. 30 minutes later, she noticed a rash over her entire body. Her face swelled up, she suffered shortness of breath, and after a total of 45 minutes, she became unconscious. She was brought to a resuscitation center, where all the signs of anaphylactic shock were confirmed. The patient was resuscitated. In an allergic provocation test three weeks later, a very pronounced sensitivity of the respiratory system was confirmed. Diagnosis: intrinsic asthma. As a result, the patient was forbidden to use non-steroidal anti-rheumatics.

The patient's rheumatic pains, however, were so severe that she began treatment with a camphor-containing therapeutic agent. After the first



signs of incipient allergic reaction, she had to stop this pain treatment immediately.

It was decided to help the patient with the mildest local pain treatment possible with liposomes. She received a lidocaine-containing liposome suspension (4% lidocaine hydrochloride, 5% lipids) in a spray bottle and was directed to apply this as needed.

If the pains became unbearable from a subjective standpoint, the patient sprayed a thin film of analgesic-containing liposomes on the surface of the skin of the inflamed area. According to the patient's report, a one-time application was ineffective. Treatment repeated three times at intervals of approx. 2-3 minutes, however, provided freedom from pain, which took effect after approx. 10 minutes and lasted at least 3 hours. The joint swelling decreased slightly.

For the last 3 months, the patient has been leading an essentially pain-free life.

#### Example 6

Patient R. S., 42 years old, suffered from AIDS in the terminal stage. His disease was complicated by cytomegaloviruses and fungus infections; these were treated causally.

Due to accompanying severe diarrhea, the patient's perianal area and anus were severely inflamed and extremely painful. The usual pain treatment was not possible; a rectal application could not be considered due to the local inflammation and diarrhea; oral administration was not possible due to the gastroenterocolitis. The sole concomitant therapy that could be carried out was therefore treatment with Valium and tranquilizers. The chronic suffering robbed the patient of sleep and led to severe physical disorders and a severely reduced quality of life. This situation had already gone on for 4 months at the time treatment with liposomes was begun.

At his own request, the patient was given a ready-to-use suspension of 4% lidocaine hydrochloride or 2% tetracaine in liposomes, which was optimized for transcutaneous application. These were dripped onto a compress by the patient every evening, on one side, covered with plastic film, and applied perianally; the length of application was generally 30-40 minutes.

Already during the first night after application of the analgesic-containing

liposomes, the patient was able to sleep 7 hours without interruption. The results of the pain treatment were similarly good in the period following. Up to his death 3 months later, the patient was largely free of concomitant pain.

#### Example 7

Patient J.R.C. has been suffering for 7 years from post-therapeutic neuralgia. He was treated occlusively, for 40 minutes, with a liposome suspension containing 1% tetracaine base. The patient was pain-free for 36 hours.

#### Example 8

Patient C.M.F. has been feeling severe pains in his amputation stump for 5 years. Local application of 4% tetracaine in optimized liposome under occlusion for 25 minutes. After 1 hour, the analgesia sets in for 4 hours.

## Claims:

1. Liposomes containing local anesthetics for topical use in local anesthesia, obtainable in that natural or synthetic biocompatible lipids either as such, or dissolved in a small quantity of a physiologically-compatible solvent that can be mixed with water, are combined with an aqueous solution of a physiologically-compatible tenside and the liposome formation in the heterogeneous mixture thus obtained is induced by means of the addition of mechanical energy or in other known ways, whereby the encapsulation of the local anesthetic, to the extent that this is mixed with the lipid solution or is together with the tenside in the aqueous solution, takes place either spontaneously in the liposome formation or, in the absence of the active ingredient, in the starting mixture after the liposome formation.
2. Liposomes as claimed in Claim 1, obtainable in that the local anesthetic is lidocaine, tetracaine, bupivacaine or articaine.
3. Liposomes as claimed in Claim 1 or 2, obtainable in that the natural lipids are selected from sterols, steroids, phospholipids, sphingolipids and glycolipids, particularly cerebroside, ceramides and phosphatidylcholine.
4. Liposomes as claimed in at least one of Claims 1 to 3, obtainable in that the tensides are selected from bile acids and their derivatives, polyoxyethylene tensides, maltosides, glucosides, and thioglucosides, or from the Tween or Brij series.
5. Liposomes as claimed in at least one of Claims 1 to 4, obtainable in that the tensides are selected from

sodium cholate, sodium deoxycholate, sodium glycocholate, sodium taurocholate, Brij 56, Brij 76, or Tween 80.

6. Liposomes as claimed in at least one of Claims 1 to 5, obtainable in that the mol ratios of lipids to tensides is 0.5 to 40, preferably 2 -20, most preferably 3.1 to 5.5.
7. Liposomes as claimed in at least one of Claims 1 to 6, obtainable in that the liposome formation takes place by means of filtration or mild mechanical stress of the heterogeneous mixture.
8. Liposomes as claimed in at least one of Claims 1 to 7, obtainable in that the filtration takes place at a slight excess pressure of 1 - 6 bars.
9. Liposomes as claimed in at least one of Claims 1 to 8, obtainable in that the pore size of the filter is between 0.1 to 0.8  $\mu\text{m}$ , particularly 0.15 to 0.3  $\mu\text{m}$ , most preferably 0.18 - 0.22  $\mu\text{m}$ .
10. Liposomes as claimed in at least one of Claims 1 to 7, obtainable in that the liposome formation takes place by means of shaking, stirring or homogenization of the starting mixture.
11. Liposomes as claimed in at least one of Claims 1 to 10, obtainable in that at least one of the customary auxiliary- or supplementary materials, preferably gelling agents, membrane stabilizers or preservatives are added.

## ABSTRACT

This invention concerns liposomes containing local anesthetics for topical use in local anesthesia, obtained by combining biocompatible lipids and physiologically compatible tensides, whereby the liposome formation takes place from the heterogeneous mixture by means of addition of mechanical energy or in other known ways.

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



## Bescheinigung

Die Herren Eulalia P l a n a s und  
Pedro G o n z a l e z , beide in Barcelona (Spanien),  
Günther M a i e r h o f e r in 8000 München und  
Gregor C e v c in 8011 Heimstetten haben eine Pa-  
tentanmeldung unter der Bezeichnung

"Mittel zur örtlichen Betäubung"

am 24. August 1990 beim Deutschen Patentamt einge-  
reicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue  
Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patent-  
anmeldung.

Die angeheftete Zusammenfassung, die der Anmeldung  
beizufügen, aber kein Bestandteil der Anmeldung ist,  
stimmt mit dem am 24. August 1990 eingereichten  
Original überein.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patentamt vorläufig  
die Symbole A 61 K 9/127 und A 61 K 31/685 der Inter-  
nationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 27. November 1991  
Der Präsident des Deutschen Patentamts  
Im Auftrag

Aktenzeichen: P 40 26 834.9

  
R. Konvalin

4 13 12 91

PATENTANWÄLTE

DR. V. SCHMIED-KOWARZIK · DR. P. WEINHOLD · DR. P. BARZ · MÜNCHEN  
1956 - 1985  
DIPL.-ING. G. DANNENBERG · DR. D. GUDEL · DIPL.-ING. S. SCHUBERT · FRANKFURT

EUROPEAN PATENT ATTORNEYS

SIEGFRIEDSTRASSE 8  
8000 MÜNCHEN 40  
TELEFON: (0 89) 33 50 24  
TELEGRAMME: WIRPATENTE  
TELEX: 5 215 679 PAT D  
FACSIMILE: (0 89) 30 23 33

Wd/Ri/Sz

Eulalia Planas,  
Infanta Carlota 114, 08029 Barcelona

Pedro Gonzalez,  
Str. Calvet 47, 08021 Barcelona

Günther Maierhofer,  
Stöcklstr. 5a, 8000 München 60

Gregor Cevc,  
Gruberstr. 62, 8011 Heimstetten

MITTEL ZUR ÖRTLICHEN BETÄUBUNG

1 Mittel zur örtlichen Betäubung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein zur topischen Anwendung geeignetes Mittel zur örtlichen Betäubung sowie ein Verfahren zu dessen Herstellung.

5 Lokalanästhetika finden in der Medizin, beispielsweise bei der Verabreichung von Injektionen, bei Behandlungen im Hals-Nasen-Ohrenbereich, oder bei den Eingriffen im Urogenitaltrakt eine breite Anwendung. Das Hauptproblem, das bei der Verabreichung von Lokalanästhetika auftritt, liegt in der unzureichenden Aufnahme durch Haut und Schleimhäute. Während sich bei der Haut überhaupt keine Absorption und folglich auch kein anaesthetischer Effekt feststellen läßt, kann man bei Schleimhäuten eine schwache Absorption und Aktivität beobachten, die jedoch wegen der konstanten Feuchtigkeit der Schleimhäute nur von kurzer Dauer ist. Besonders wenn das Lokalanästhetikum wasserlöslich ist, ist die Penetration erschwert. Um den Schwierigkeiten entgegenzuwirken, die mit den Absonderungen der Schleimhäute verbunden sind, ist es häufig notwendig, das Lokalanästhetikum zusammen mit einem parasymphatolytischen Agens wie Atropin oder einem seiner Derivate zu verabreichen. Dies erhöht jedoch das Risiko unerwünschter Nebeneffekte, z.B. von Tachicardie und Harnverhaltung. Ein typisches Beispiel für dieses Problem tritt bei der bei Intubationen erforderlichen Betäubung der Rachenschleimhaut auf, da der Patient in den meisten Fällen bereits eine Vielzahl von Medikamenten erhält, und die zusätzliche Verabreichung von Atropin die Möglichkeiten einer pharmakologischen Wechselwirkung beträchtlich erhöht. Als Folge dieser Schwierigkeiten ist die Verwendung von Lokalanästhetika mittels topischer Administration bisher nur von geringem Nutzen.

Bei der Verabreichung als Injektionslösung verwendet man das Lokalanästhetikum häufig in Verbindung mit einem gefäßverengenden Agens, z.B. Adrenalin und ähnlichen Substanzen, um so die Dauer der anaesthetischen Wirkung zu verlängern. Jedoch wirft auch die Verwendung dieser gefäßverengenden Mittel gewisse Probleme auf, z.B. Ischämie des betroffenen Gewebes, Verzögerung des Heilungsprozesses, systemische Effekte wie Tachicardie sowie Überstimulation des Zentralnervensystems und das Risiko allergischer Reaktionen.



11 12 12 91

1a

1 Gesztes und Mezei (Anæsth.Analg. 1988, 67: 1079-81)  
beschreiben die Verwendung von in Liposomen verkapselten  
Analgetika zur topischen Applikation. Die Wirkung dieser  
Liposomen ist jedoch noch nicht zufriedenstellend.

5

In Anbetracht dieser Nachteile und der Vielzahl der mög-  
lichen Anwendungsgebiete war es die Aufgabe der vorlie-  
genden Erfindung, Lokalanaesthetika in einer Form bereit-  
zustellen, die sowohl ihre topische Anwendung, die

10

15

20

25

30

35

44.12.91

2

1 durch Aufbringen auf Haut oder Schleimhäute erfolgt, als auch ihre subkutane Anwendung ermöglicht, wobei unter kontrollierter Freisetzung des Wirkstoffs eine ausreichende Penetration sowie auch Dauer des anaesthetischen Effekts erzielt wird.

5

Die Aufgabenstellung wurde erfindungsgemäß durch ein zur topischen Anwendung geeignetes Mittel zur örtlichen Betäubung gemäß Anspruch 1 gelöst. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung dieses Mittels.

10

Lokalanaesthetika unterliegen alle demselben Wirkungsmechanismus, indem sie durch Betäubung der Nervenendigungen eine reversible, lokalisierte Schmerzlosigkeit hervorrufen. Beispiele <sup>erfindungsgemäß verwendbarer</sup> solcher Lokalanaesthetika sind Lidocain, Procain, Chlorprocain, Prilocain, Mepivacain, Etidocain, Bupivacain, Articain, Tetracain, Cocain, Dibucain, Butalinicain und Benoxinat. Bevorzugte Lokalanaesthetika sind Lidocain, Bupivacain und Articain.

15

Erfindungsgemäß wurde festgestellt, daß Lokalanaesthetika durch die Haut aufgenommen werden können, wenn sie in Liposomen verpackt sind, die neben den Lipiden, die die Liposomendoppelschicht bilden, zusätzlich Tenside enthalten, insbesondere physiologisch verträgliche. Die Länge des anaesthetischen Effekts ist hierbei von genügender Dauer, um kleinere medizinische Eingriffe vornehmen zu können.

20

Als doppelschichtbildende Membrankomponenten werden zweckmäßig physiologisch verträgliche natürliche Lipide, wie Steroide, Phospholipide, Sphingolipide und Glykolipide verwendet. Bevorzugte Verbindungen umfassen Cerebroside und Ceramide, natürliche Phosphocholine, Phosphatidsäuren oder Phosphatidylglycerole, sowie gegebenenfalls Lysophospholipide und Fettsäuren und ihre Derivate.

25

Die Art der zuzusetzenden Tenside hängt nur von ihrer physiologischen Verträglichkeit ab. Vorzugsweise werden Substanzen aus biologischen Quellen eingesetzt, z.B. Gallensäuren und ihre Derivate, Glukoside, Maltoside und Thioglukoside, Lysophospholipide, gegebenenfalls Antibiotika. Besonders bevorzugte Verbindungen sind Natriumcholat, Natriumdeoxycholat, Na-Glykocholat, Na-Taurocholat, Polyoxyäthylene, Brij 56 und Brij 76, sowie Tween 80. Lipid (L) und Tensid (D) werden zweckmäßig in einem Molverhältnis L/D von 0,5 bis 40 eingesetzt, vorzugsweise 2 - 20, besonders bevorzugt 3,1 bis 5,5. Die Menge des zu verkapselnden Lokalanaesthetikums beträgt zweckmäßig 1 bis 10 Gewichtsprozent.

30

35

1 c Erfindungsgemäß werden die Liposomen hergestellt, indem man die lipiden Membrankomponenten entweder als solche oder gelöst in einer geringen Menge eines physiologisch verträglichen, mit Wasser mischbaren Lösungsmittels, z.B. Alkohol, mit einer wässrigen Lösung der Tenside kombiniert.

5 Die wässrige Lösung kann außerdem beispielsweise Salze oder Puffersubstanzen enthalten und z.B. eine physiologische Kochsalzlösung sein. Gegebenenfalls können weitere für die Liposomenherstellung übliche Zusatz- und Hilfsstoffe wie Gelbildner, Membranstabilisatoren und Konservierungsstoffe, z.B. Antioxydantien oder Antibiotika, sowie Oligopeptide und  
10 Proteine, eingesetzt werden, die dem System zu jedem beliebigen Zeitpunkt entweder zusammen mit Lipiden und Tensiden oder aber getrennt von ihnen zugeführt werden können.

Die Vesikelbildung erfolgt durch Störung des Systems, indem man der erhaltenen heterogenen Mischung aus Lipiden und Tensiden mechanische Energie  
15 zuführt. Dies kann z.B. durch Schütteln, Rühren oder durch andersartige Einwirkung von Scherkräften, z.B. durch Filtrieren erfolgen. Bevorzugt wird eine Störung des Systems mit Hilfe der Filtration. Man arbeitet hierbei vorzugsweise bei einem geringen Überdruck von 1 bis 6 bar. Der Porendurchmesser der Filter liegt zweckmäßig zwischen 0,1 und 0,8  $\mu\text{m}$ , vorzugsweise  
20 zwischen 0,15 und 0,3  $\mu\text{m}$ . Soll die Liposomenpräparation steril erhalten werden, so beträgt die obere Grenze des Porendurchmesser 0,22  $\mu\text{m}$ .

Es können beliebige Filtermaterialien, z.B. Membranen aus Zelluloseacetat oder Zellulosenitrat, aus reiner Zellulose, aus Nylon, aus Polycarbonat, oder aus Membranen auf anorganischer Basis eingesetzt werden. Auch anders  
25 gestaltete Konstruktionen, z.B. poröse Gebilde können eingesetzt werden.

Die Herstellungstemperatur wird der Nutz- und Trägerstoffwahl angepaßt und zweckmäßig liegt zwischen 0 und 95 °C. Vorzugsweise arbeitet man in einem Temperaturbereich von 18 bis 70 °C; besonders bevorzugt für die Lipide mit fluiden  
30 Ketten ist der Temperaturbereich zwischen 18 und 38 °C, für die Lipide mit geordneten Ketten zwischen 45 und 60 °C.

Der pH-Wert liegt zweckmäßig in einem Bereich von 1 bis 10. Vorzugsweise wird im pH-Bereich zwischen 5,5 und 8, besonders häufig zwischen 6,5 und 7,5 gearbeitet.

35 Die zu verkapselnden polaren Lokalanaesthetika werden zweckmäßig in der wässrigen Phase gelöst, sodaß ihr Einschluß spontan bei der Bildung der Liposomen erfolgt. Werden amphiphile oder lipophile Anaesthetika verwendet, so können diese schon im Laufe der Herstellung mit der Lipidlösung vermengt

1 werden. Die Verkapselung der Lokalanästhetika kann jedoch auch nach der Herstellung der Liposomen erfolgen, indem man die fertige Liposomenpräparation unter mechanischer Agitation in das den Wirkstoff enthaltende Lösungsmittel bringt.

5 Erfindungsgemäß wurde nun überraschend gefunden, daß die Wirkungsdauer der nach dem erfindungsgemäßen Verfahren liposomal verkapselten Lokalanästhetika nicht nur gegenüber dem freien Lokalanästhetikum verlängert ist, sondern auch im Vergleich mit Liposomenpräparationen, die nach bekannten Verfahren, z.B. durch Ultraschallbehandlung erzeugt wurden. Die erfindungsgemäß erzeugten Liposomen erlauben also nicht nur eine erhöhte Penetration des Lokalanästhetikums durch die Haut und Schleimhäute, sondern sie stellen gleichzeitig auch ein verbessertes System zur kontrollierten Wirkstofffreisetzung dar. Für die Wirkung des Mittels spielt hierbei ganz offensichtlich sowohl das bei der Bildung der Liposomen eingesetzte Tensid als auch die Art, Form, oder die Zusammensetzung der Liposomen eine wesentliche Rolle.

Die Verwendung der erfindungsgemäßen Mittel zur örtlichen Betäubung kann grundsätzlich auf allen für die Lokalanästhesie relevanten Anwendungsgebieten erfolgen. Beispiele sind die Verabreichung vor Injektionen, bei Verletzungen des Hals-Nasen-Ohrenbereichs, des Magen-Darmtrakts, des Genitalbereichs, des Urogenitalbereichs und bei Behandlung von Abszessen. Auch sämtliche dermatologischen Anwendungen kommen in Frage, insbesondere die Therapie chronischen tonischen, aber auch des phasischen Schmerzes.

25 Das erfindungsgemäße Mittel kann direkt als liposomale/wäßrige Suspension eingesetzt werden, wird aber zumeist in einer stabilen, zur medizinischen Anwendung geeigneten Formulierung zur Verfügung gestellt. Solche Formulierungen sind z.B. Hydrogele, Salben oder Lotionen. Die Verabreichung kann auch mittels transdermaler thermoplastischer Systeme, z.B. Pflastern erfolgen. In diesen können sich die Liposomen z.B. in sog. Penetrationskammern befinden.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert.

#### Beispiel 1:

35 Proben liposomal verkapselten Lidocains, hergestellt mit unterschiedlicher Lipid- und Wirkstoffkonzentration, L-4, L-8, L-17 und L-20, wurden auf ihre betäubende Wirkung im Vergleich mit einer 2%igen Lösung von Lidocain

- 1 in 0,9%iger Kochsalzlösung untersucht. 0,9%ige Kochsalzlösung diente als  
weiterer Vergleich. Zwei Gruppen von je 8 Sprague-Dawley Ratten beiderlei  
Geschlechts mit einem Gewicht zwischen 120 und 150 g wurden je 0,1 ml der  
verschiedenen Proben sowie der Kontrollsubstanzen topisch auf den Schwanz  
5 appliziert. Nach der Applikation wurde in Abständen von 5 Minuten die  
Zeit (in s) gemessen, nach der das Tier seinen Schwanz von einer heißen  
Quelle, die der Schmerzerzeugung diente, zurückzog. Die Ergebnisse sind  
in Tabelle 1 und in Abb. 1 dargestellt. Die statistische Signifikanz p  
wurde nach der Student-Verteilung berechnet, wobei
- 10 \* statistische Signifikanz ( $p = 0,01 - 0,05$ )  
\*\* hohe statistische Signifikanz ( $p = 0,001 - 0,01$ ) und  
\*\*\* sehr hohe statistische Signifikanz ( $p$  kleiner als 0,001) bedeuten.

Wie aus den Daten ersichtlich wird, ist der Unterschied zwischen der  
15 0,9%igen Kochsalzlösung und der 2%igen Lidocain-Lösung statistisch  
nicht signifikant. Hingegen wird mit allen Proben, die liposomal verkap-  
seltes Lidocain enthalten, eine Zunahme in Stärke und Dauer der anaesthe-  
tischen Wirkung beobachtet, die zwischen 10 und 20 Minuten nach der  
Applikation am deutlichsten und für die Proben L-17 und L-20 am höchsten  
20 ist.

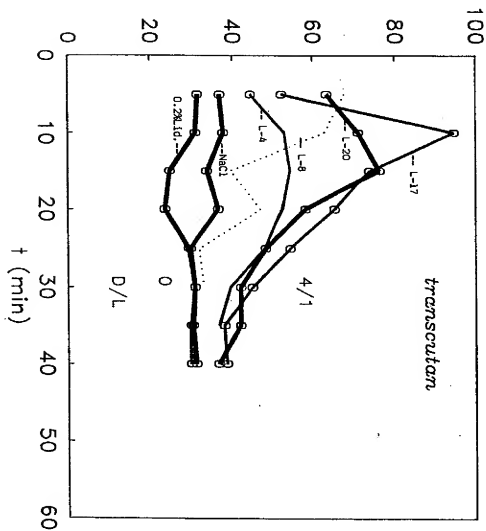
Abb. 2 zeigt die Nettowerte nach Abzug der Reaktionszeiten, die für die  
0,9%ige Kochsalzlösung ermittelt wurden.

In allen folgenden Beispielen wurde jeweils die Probe L-20 eingesetzt.

13.12.91

6

Reaktionszeit auf Schmerz (s)



1

5

10

15

20

25

30

35

1

Tabelle 1

5 Vergleich der Wirksamkeit lidocainhaltiger Liposomen mit Lidocainlösung (2%ig) bzw. 0,9%iger Kochsalzlösung.  
L-4: 6% Lipid, 2% Lidocain; L-8: 4% Lipid, 2% Lidocain; L-17: 5% Lipid, 1,5% Lidocain;  
L-20: 6% Lipid, 2% Lidocain.

Zeit (Minuten)	0,9%ige Kochsalz- lösung	2%ige Lidocain- lösung	L-4	L-8	L-17	L-20
5	36,91 +/- 7,5 n=9	31,51 +/- 6,25 n=8	44,52 +/- 9,02 n=7	67,9 +/- 9,02 n=8 *	52,31 +/- 8,85 n=7	63,51 +/- 5,42 n=8 ***
10	37,82 +/- 2,06 n=8	30,98 +/- 4,68 n=10	52,87 +/- 9,63 n=9 *	63,12 +/- 11,51 n=8 *	94,56 +/- 4,69 n=6 ***	71,27 +/- 2,94 n=8 ***
15	33,82 +/- 1,89 n=5	24,87 +/- 2,75 n=9	54,37 +/- 8,21 n=8 **	39,51 +/- 3,66 n=6 **	74,02 +/- 3,40 n=8 ***	76,32 +/- 6,14 n=8 ***
20	36,55 +/- 1,73 n=7	23,70 +/- 2,30 n=9	52,36 +/- 5,9 n=8 ***	47,04 +/- 6,02 n=7 ***	65,36 +/- 5,05 n=9 ***	58,33 +/- 2,62 n=8 ***
25	29,81 +/- 1,46 n=6	29,42 +/- 2,66 n=8	48,01 +/- 5,10 n=8 **	32,15 +/- 5,81 n=7 **	54,51 +/- 5,45 n=8 **	48,32 +/- 3,38 n=7 **
30	30,90 +/- 1,11 n=5	30,90 +/- 1,12 n=4	39,45 +/- 6,78 n=8 *	33,04 +/- 4,0 n=8 *	44,98 +/- 4,06 n=8 *	42,0 +/- 2,82 n=7 ***
35	30,4 +/- 1,14 n=8		36,75 +/- 6,54 n=6		38,125 +/- 5,42 n=8 **	41,87 +/- 1,45 n=7 ***
40	31,24 +/- 1,20 n=7				38,58 +/- 3,94 n=8 **	36,72 +/- 1,83 n=8 ***

35

13.12.81

8

1

Reaktionszeit auf Schmerz (s)

5

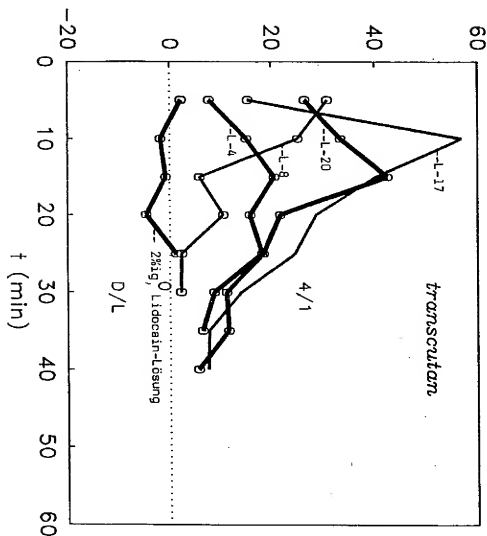


Abb. 2

Analgesie ist nicht für alle lidocainhaltigen Liposomen feststellbar. Die Kurve B in Abb. 3 zeigt, daß die Fähigkeit, Analgetika in die Tiefe der Haut zu tragen und Schmerzlosigkeit zu vermitteln, manchen Liposomen vergleichbarer Größe fehlt. Es müssen also besondere Liposomen mit richtiger Zusammensetzung benutzt werden.

35



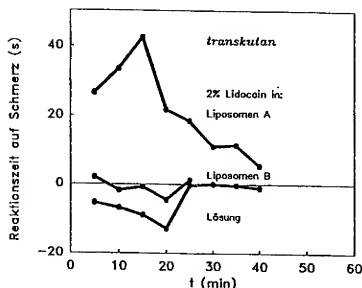


Abb. 3

Verlängerung der Reaktionszeit auf einen schmerzlichen Reiz am Schwanz der Ratte in Abhängigkeit von der Wirkzeit der topisch applizierten analgetischen Liposomen (Liposomen A = L-20). Durch Ultraschallung hergestellte Liposomen (Typ B) vermögen keine nennenswerte Effektverbesserung zu vermitteln. Der Effekt der erfindungsgemäß hergestellten, optimierten, cholathaltigen Liposomen geht eindeutig aus Tabelle 2 hervor.

Tabelle 2

Effekt der Cholatkonzentration auf die liposomenvermittelte Analgesie einer liocainhaltigen (2%) Vesikelsuspension nach transkutaner Gabe im "tail-flick assay"

	Molverhältnis NaChol/lipid)	Wirkdauer/s		
		5 min	10 min	15 min
30	Lidocainlösung	31,5 +/- 7,5	31 +/- 4,5	25 +/- 2,5
	Liposomen 1/1	44 +/- 1,5	37 +/- 1	34 +/- 1,5
35	Liposomen 1/2	45,5 +/- 5,5	37 +/- 1	37 +/- 1,5
	Liposomen 1/4	63,5 +/- 5,5	71 +/- 3	76,5 +/- 6

15.12.91

10

1 Noch deutlicher wird diese Schlußfolgerung aus den bearbeiteten Daten ersichtlich wie in Abb. 4 dargestellt.

5

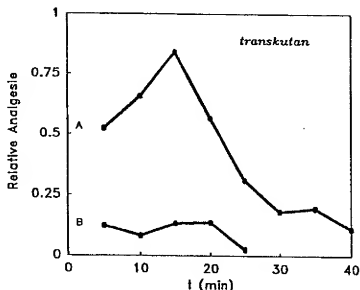


Abb. 4

20 Zeitabhängigkeit der relativen Dauer der liposomenvermittelten, lidocain-induzierten Regionalanalogie des Rattenschwanzes (relativer Netto-Effekt). Die experimentellen Punkte wurden aus den Liposomen-Meßdaten durch Abzug der entsprechenden Lidocainlösungswerten, die in Abb. 3 dargestellt sind, gewonnen und auf Maximalwert von 62.2 s bezogen. Sie zeigen, daß bei vergleichbarer Vesikelgröße und Wirkstoffkonzentration lediglich die erfindungsgemäß hergestellten Liposomen eine nennenswerte Analgesie gewährleisten (A), ultraschallte Liposomen (B) dagegen nicht.

## Beispiel 2

30 Mit Hilfe von Liposomen erreichte Analgesie ist nicht auf spezielle Nozizeptoren beschränkt; die Ergebnisse unterschiedlicher Analgesieprotokolle sind qualitativ ähnlich. Die Reaktion der topisch analgesierten Versuchstiere ist ähnlich verzögert wie die Antwort auf einen Hitzereiz, wie aus dem Vergleich von Abb. 3 und Abb. 5 hervorgeht.

35

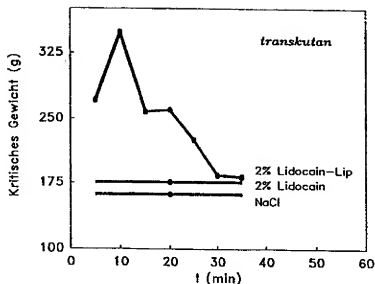


Abb. 5

Gewicht, das für eine Reaktion mit lidocainhaltigen Liposomen (L-20) behandelten Rattenschwanzes erforderlich ist, in Abhängigkeit von der Wirkdauer (Eagle-Carlson-Test). Während freie Lidocainlösung ineffizient ist, vermitteln analgetische Liposomen eine hohe Reizschwelle.

### Beispiel 3

Spritzt man lidocainhaltige, erfindungsgemäß hergestellte, Liposomen unter die Haut, zeigt sich, daß das liposomale Präparat auf eine komplexe Weise, quasi bimodal aktiv ist. Gleich nach der Verabreichung unterscheidet sich die Schmerzsuppression durch das liposomale Präparat kaum von der Wirkung des entsprechenden freien Wirkstoffs: die Analgesiestärke nimmt zunächst auf einer Zeitskala von Minuten monoton ab. Nachdem die Aktivität der reinen Wirksubstanz, die als Lösung s.c. appliziert wurde, auf ungefähr 50% abgefallen ist, steigt die analgetische Wirkung des liposomalen Präparates nochmals an. Später fällt die Schmerzunempfindlichkeit zwar wieder, bleibt aber über längere Zeit meßbar und weitaus ausgeprägter als im Falle einer einfachen Wirkstofflösung. Der liposomale Einschluß verlängert die Arzneimittelwirkung um ca. 300%. Eine Erklärung hierfür ist die allmähliche Freisetzung von eingeschlossenen Wirkstoffmolekülen aus den Liposomen in die Haut und zu den Nozirezeptoren, die in der Epidermis liegen.

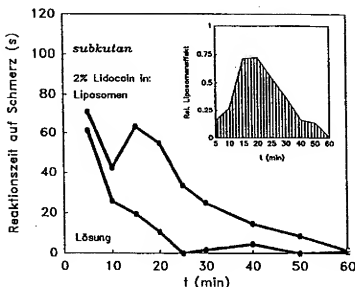


Abb. 6

Verlängerung der analgetischen Wirkung von s.c. applizierten lidocainhaltigen Liposomen (L-20) als Funktion der Wirkdauer im "flicker-test" am Rattenschwanz.

Die Unempfindlichkeit auf einen Schmerz, die durch eine subkutane Analgetikaverschreibung erzeugt wurde, klingt für die herkömmliche wässrige Wirkstofflösung bereits nach 10 Minuten weitgehend ab. Wird der Wirkstoff jedoch in Liposomen eingeschlossen und s.c. injiziert, verlängert sich die Analgesiedauer auf über 50 Minuten.

#### Beispiel 4

Die liposomenvermittelte Analgesie ist nicht nur auf Lidocain als Wirkstoff begrenzt. Es wurde mit der "pin-prick"-Methode die oberflächliche Schmerzempfindlichkeit und ihr Zeitverlauf am Arm des Menschen verglichen. Als Vorbehandlung wurde eine Liposomensuspension mit 4% Lidocain oder 7% Tetracain okklusiv für 25 Minuten appliziert. Die entsprechenden Daten sind in Abb. 7 dargestellt.

Die erfindungsgemäß hergestellten, anaesthetikahaltigen Liposomen eröffnen die Möglichkeit, mit ihnen eine Schmerztherapie einzuleiten, was die nachfolgenden Beispiele klinischer Anwendungen belegen.

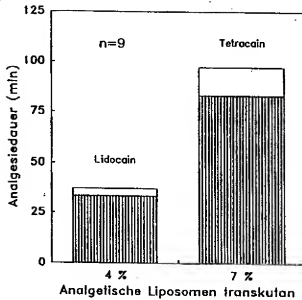


Abb. 7

Liposomenvermittelte, oberflächliche Analgesie am menschlichen Arm nach einer topischen Applikation für unterschiedliche Wirkstoffarten und Konzentrationen.

Wenig abhängig von der applizierten Wirkstoffmenge oder genauen chemischen Eigenschaften von Liposomen gewährleisteten Liposomen eine mehr als 30 Minuten andauernde Schmerzempfindlichkeit. Die weißen Säulen geben die Standardabweichung an.

#### Beispiel 5

Die Patientin S.C., 65 Jahre, wurde 10 Jahre lang wegen einer rheumatischen Arthritis der kleinen Handgelenke mit nichtsteroidalen Antirheumatika behandelt. Zuletzt bekam sie fast täglich Voltarenzäpfchen (Wirkstoff Natrium-Diclophenac). Aufgrund starker Schmerzen nahm sie um 18 Uhr ein Zäpfchen Voltaren. 30 Minuten später beobachtete sie am ganzen Körper einen Ausschlag. Ihr Gesicht schwellte an, sie geriet in Atemnot und verlor nach insgesamt 45 Minuten das Bewußtsein. Sie wurde in eine Reanimationsklinik eingeliefert, wo man alle Anzeichen eines anaphylaktischen Schocks feststellte. Die Patientin wurde reanimiert. In einem allergischen Provokationstest drei Wochen später wurde eine sehr ausgeprägte Empfindlichkeit des respiratorischen Systems konstatiert. Diagnose: intrinsisches Asthma. Infolgedessen wurde der Patientin der Gebrauch von allen nichtsteroidalen Antirheumatika verboten.

Die Rheumaschmerzen der Patientin wurden jedoch so stark, daß sie die Behandlung mit einem kampferhaltigen Therapeutikum anging. Nach ersten Zei-

chen einsetzender allergischer Reaktion mußte sie diese Schmerzbehandlung<sup>1</sup> sofort einstellen.

Es wurde entschieden, der Patientin mit einer möglich sanften, lokalen Schmerzbehandlung mit Liposomen zu helfen. Sie erhielt eine lidocain-  
haltige Liposomensuspension (4% Lidocain-Hydrochlorid, 5% Lipid) in  
einem Sprühgefäß und wurde angewiesen, diese im Bedarfsfall topisch zu  
applizieren.

Wenn die Schmerzen nach subjektiver Betrachtung unerträglich wurden,  
sprühte die Patientin einen dünnen, analgetikahaltigen Liposomenfilm  
auf die Hautoberfläche des entzündeten Areals. Ein einmaliger Auftrag war  
nach dem Bericht der Patientin wirkungslos. Eine dreimal wiederholte The-  
rapie in ca. 2-3 minütigen Abständen gewährleistete jedoch eine Schmerz-  
freiheit, die nach ca. 10 Minuten einsetzte und mindestens 3 Stunden an-  
hielt. Die Gelenkschwellung flaute leicht ab.

Die Patientin führt seit nunmehr 3 Monaten ein wesentlich beschwerde-  
freieres Leben.

#### Beispiel 6

Patient R.S., 42 Jahre, litt an AIDS im Terminalstadium. Seine Krankheit  
wurde durch Zytomegaloviren- und Pilzinfektionen kompliziert; diese wurden  
causal behandelt.

Aufgrund einer begleitenden, schweren Diarrhoe waren das perianale Areal  
sowie der Anus des Patienten stark entzündet und extrem schmerzhaft. Die  
herkömmliche Schmerzbehandlung war nicht möglich; eine rektale Applikation  
kam wegen der lokalen Entzündung und Diarrhoe nicht in Frage; die perorale  
Anwendung war auf Grund der Gastroenterocolitis unmöglich. Die einzig  
durchführbare Begleittherapie war somit eine Behandlung mit Valium und  
Beruhigungsmitteln. Das chronische Leiden raubte dem Patienten den Schlaf  
und führte zu schweren physischen Störungen und stark verminderter Lebens-  
qualität. Dieser Zustand dauerte zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit  
Liposomen bereits 4 Monate.

Auf eigenen Wunsch erhielt der Patient eine gebrauchsfertige Suspension  
von 4% Lidocainhydrochlorid oder 2% Tetracain in Liposomen, die für die  
transkutane Anwendung optimiert waren. Diese wurden von dem Patienten  
jeden Abend auf eine Kompresse getropft, einseitig mit Kunststoff-Folie  
abgedeckt und perianal angebracht; die Applikationsdauer betrug in der  
Regel 30-40 Minuten.

Bereits in der ersten Nacht nach der Anwendung von analgetikahaltigen

15.12.91

15

- 1 Liposomen konnte der Patient 7 Stunden ohne Unterbrechung schlafen. Die Ergebnisse der Schmerzbehandlung waren auch in der Folgezeit ähnlich gut. Bis zu seinem Tode 3 Monate später war der Patient von seinem Begleit-leiden weitgehendst befreit.

5

Beispiel 7

Patient J.R.C. leidet seit 7 Jahren an posttherapeutischer Neuralgie. Er wurde mit einer Liposomensuspension, die 1% Tetracainbase enthält, für 40 Minuten okklusiv behandelt. Der Patient war schmerzfrei für 36 Stunden.

10

Beispiel 8

Patient C.M.F. spürt seit 5 Jahren starke Schmerzen im Amputationsstumpf. Lokale Applikation von 4% Tetracain in optimierten Liposomen unter Okklusion für 25 Minuten. Nach 1 Stunde setzt die Analgesie für 4 Stunden ein.

15

20

30

35

1

Patentansprüche:

5

1. Lokalanaesthetika enthaltende Liposomen zur topischen Anwendung bei örtlichen Betäubungen, dadurch erhältlich, daß man natürliche oder künstliche biokompatible Lipide entweder als solche oder gelöst in einer geringen Menge eines physiologisch verträglichen, mit Wasser mischbaren Lösungsmittels mit einer wäßrigen Lösung eines physiologisch verträglichen Tensids kombiniert und die Liposomenbildung in der so erhaltenen heterogenen Mischung durch Zufuhr mechanischer Energie oder in anderer an sich bekannter Weise einleitet, wobei die Verkapselung des Lokalanaesthetikums, sofern dieses mit der Lipidlösung vermengt ist oder sich zusammen mit dem Tensid in wäßriger Lösung befindet, entweder spontan bei der Liposomenbildung oder aber bei Abwesenheit des Wirkstoffes im Ausgangsgemisch nach der Liposomenbildung erfolgt.

10

15

20

2. Liposomen nach Anspruch 1, dadurch erhältlich, daß das Lokalanaesthetikum Lidocain, Tetracain, Bupivacain oder Articain ist.

25

3. Liposomen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch erhältlich, daß die natürlichen Lipide ausgewählt sind aus Sterolen, Steroiden, Phospholipiden, Sphingolipiden und Glykolipiden, insbesondere Cerebrosiden, Ceramiden und Phosphatidylcholin.

30

4. Liposomen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch erhältlich, daß die Tenside ausgewählt sind aus Gallensäuren und ihren Derivaten, Polyoxyäthylentensiden, Maltosiden, Glukosiden und Thioglukosiden, oder aus der Tween oder Brij-Reihe.

35

5. Liposomen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch erhältlich, daß die Tenside ausgewählt sind aus



14.10.12.91

17

- 1 Na-Cholat, Na-Deoxycholot, Na-Glykocholat, Na-Taurocholot,  
Brij 56, Brij 76, oder Tween 80.
- 5 6. Liposomen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5,  
dadurch erhältlich, daß das molare Verhältnis von Lipiden  
zu Tensiden 0,5 bis 40, vorzugsweise 2-20, besonders  
bevorzugt 3,1 bis 5,5, beträgt.
- 10 7. Liposomen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6,  
dadurch erhältlich, daß die Liposomenbildung durch Fil-  
tration oder leichte mechanische Beanspruchung der hetero-  
genen Mischung erfolgt.
- 15 8. Liposomen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7,  
dadurch erhältlich, daß die Filtration bei einem geringen  
Überdruck, insbesondere 1-6 bar erfolgt.
- 20 9. Liposomen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8,  
dadurch erhältlich, daß die Porengröße des Filters 0,1  
bis 0,8  $\mu\text{m}$ , insbesondere 0,15-0,3  $\mu\text{m}$ , besonders bevorzugt  
0,18-0,22  $\mu\text{m}$  beträgt.
10. Liposomen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7,  
dadurch erhältlich, daß die Liposomenbildung durch Schüt-  
teln, Rühren oder Homogenisieren des Ausgangsgemisches  
erfolgt.
- 30 11. Liposomen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10,  
dadurch erhältlich, daß mindestens einer der üblichen  
Hilfs- oder Zusatzstoffe, vorzugsweise Gelbildner, Mem-  
branstabilisatoren oder Konservierungsmittel zugegeben  
wird.

35

11.13.12.91

1

## ZUSAMMENFASSUNG

5

Die vorliegende Erfindung betrifft Lokalanaesthetika enthaltende Liposomen zur topischen Anwendung bei örtlichen Betäubungen, die man durch Kombination biokompatibler Lipide und physiologisch verträglicher Tenside erhält, wobei die Liposomenbildung aus der heterogenen Mischung durch Zufuhr mechanischer Energie oder in anderer an sich bekannter Weise erfolgt.

10

15

20

30

35